



Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

**Estratégia diagnóstica da diabetes na doença arterial coronária: as novas Guidelines Europeias são um retrocesso?**

Andreia Soares Teles Ribeiro

Orientador: Prof. Doutor Victor Machado Gil

Co-orientador: Dr. Sérgio Bravo Baptista

Mestrado Integrado em Medicina

**Clínica Universitária Medicina I**

Diretor: Prof. Doutor José Luis Bliebernicht Ducla Soares

**Serviço de Cardiologia, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca**

Diretor: Dr. Carlos Morais

Ano letivo 2015/2016

# ÍNDICE

---

1	Resumo.....	3
2	Abstract .....	5
3	Introdução .....	7
3.1	Critérios diagnósticos de Diabetes Mellitus .....	7
3.1.1	Glicemia Plasmática em Jejum.....	8
3.1.2	Prova de Tolerância Oral à Glicose.....	8
3.1.3	Hemoglobina glicosilada.....	9
3.2	A Diabetes Mellitus e a Doença Arterial Coronária.....	10
3.3	Guidelines de avaliação da DM em doentes com doença arterial coronária .....	10
3.4	Objetivos do Estudo .....	13
4	População e Métodos .....	14
4.1	População .....	14
4.2	Métodos.....	14
4.3	Análise Estatística .....	16
5	Resultados .....	17
5.1	Resultados em função da presença de distúrbios de glicemia .....	17
5.2	Resultados em função do Score de Risco de FINDRISC.....	18
5.3	Resultados das diferentes estratégias diagnósticas.....	20
5.3.1	Diagnóstico de DM .....	20
5.3.2	Diagnóstico de distúrbios da Glicemia.....	20
6	Discussão.....	22
6.1	Limitações do Estudo .....	25
7	Conclusões .....	26
8	Perspetivas futuras.....	27
9	Bibliografia .....	28
10	Anexos.....	31
10.1	Anexo 1 .....	31
10.2	Anexo 2 .....	32
10.3	Anexo 3 .....	33

## 1 Resumo

---

**Introdução:** As novas recomendações Europeias de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM) e doença cardiovascular, sugerem que o risco de DM deve ser avaliado através do score de risco FINDRISC e que o rastreio de DM na população com doença arterial coronária (DAC) deve ser efetuado apenas com a glicemia plasmática em jejum (GPJ) e a HbA1c, remetendo a prova de tolerância oral à glicose (PTOG) para os casos “inconclusivos”. Esta estratégia difere da previamente defendida nas Guidelines e poderá deixar por diagnosticar alguns casos de DM, identificáveis pela PTOG.

**Objetivo.** Avaliar o valor do score FINDRISC na seleção dos doentes candidatos a PTOG e avaliar a capacidade diagnóstica da estratégia proposta pelas Guidelines Europeias na identificação de novos casos de DM, numa população de doentes com DAC estabelecida

**Métodos.** A GPJ, HbA1c e a PTOG (75g, 2h) foram avaliadas prospectivamente num grupo de doentes consecutivos submetidos a intervenção coronária percutânea, sendo usada a classificação da ADA para pré-DM (GPJ 100-125 mg/dl e/ou glicemia 2h 140-199 mg/dl e/ou HbA1c 5.7–6.4%) e DM (GPJ  $\geq$  126 mg/dl e/ou glicemia 2-h  $\geq$  200 mg/dl e/ou HbA1c  $\geq$  6.5%). O risco de diabetes foi avaliado de acordo com o score FINDRISC (que inclui a idade, perímetro abdominal, IMC, hábitos de exercício físico, hábitos alimentares, história de HTA, distúrbios da glicemia previamente conhecidos e história familiar de DM).

**Resultados.** De uma população inicial de 185 doentes, 50 (27.0%) tinham história prévia de diabetes. Os restantes 135 doentes (idade média 62.3 $\pm$ 13.1 anos, 99 homens) constituem a população do estudo. O score FINDRISC mostrou risco baixo, ligeiramente elevado, moderado ou alto/muito alto em respetivamente 17 (12.6%), 51 (37.8%), 38 (28.1%) e 29 (21.5%) dos doentes.

Usando a PTOG e a HbA1c, foram diagnosticados 18 (13.3%) novos casos de DM e 77 (57.0%) casos de pré-DM; apenas 40 doentes (29.6%) apresentavam um metabolismo da glicemia normal (21.6%, se considerarmos a população inicial, com os diabéticos já previamente conhecidos). O score FINDRISC nos doentes com DM de novo foi baixo em 1 (5.5%), ligeiramente elevado em 5 (27.8%), moderado em 5 (27.8%) e alto/muito alto em 7 (38.9%) doentes.

A GPJ+HbA1c identificou 12/18 doentes com DM (Sens 66.7%, VPN 95.1%, Kappa 0,78,  $p<0,0001$ ) e 83 do total (pré-DM + DM) de 95 doentes com distúrbios da glucose (Sens 87.4%, VPN 76.9%). Realizar adicionalmente PTOG nos 29 doentes com um score de risco FINDRISC elevado permitiu diagnosticar 15/18 doentes com DM (Sens 83.3%, VPN 97.5%, Kappa 0.85,  $p<0.0001$ ) e 86/95 dos doentes com distúrbios da glucose (Sens 90.5%, VPN 81.6%). Apesar da melhoria diagnóstica, 1 em cada 6 doentes com DM não seria diagnosticado por esta estratégia.

**Conclusões.** A utilização do score de risco FINDRISC como forma de selecionar os doentes candidatos a rastreio com PTOG melhora a capacidade diagnóstica, quando comparada com a simples avaliação da GPJ e da HbA1c. No entanto, 1 em cada 6 doentes com DM não é identificado com esta metodologia. Tendo em atenção o impacto prognóstico da DM na DAC, a identificação de todos os casos é fundamental, pelo que deveria recomendar-se a realização sistemática de HbA1c em conjunto com PTOG em todos os doentes com DAC e sem DM previamente conhecida.

## 2 ABSTRACT

---

**Background:** New European Guidelines on diabetes (DM) and cardiovascular diseases propose that the FINDRISC risk score should be used to evaluate the risk of DM and that DM screening in coronary artery disease (CAD) patients should be based on fasting glucose (FPG) and HbA1c. The 2h oral glucose tolerance test (OGTT), recommended for all pts in the previous guidelines, is now only recommended for “inconclusive” cases.

**Purpose.** Evaluate the added value of the DM risk score FINDRISC in selecting patients that would gain with the OGTT and evaluate the diagnostic capacity of the strategy proposed by the European Guidelines on identifying new cases of DM in a population of patients with established CAD.

**Methods.** FPG, HbA1c and OGTT (75g, 2-h) were prospectively evaluated in a consecutive group of pts with CAD. ADA criteria (both OGTT and HbA1c) were used to define DM and pre-DM. DM risk was evaluated according to the FINDRISC score (including age, body mass index, waist circumference, exercise and diet habits, history of hypertension or blood glucose disorders and family history of DM)

**Results.** From an initial population of 185 patients, 50 (27.0%) had a previous history of DM and were excluded. The FINDRISC score classified the remaining 135 patients as having a low (n=17, 12.6%), slightly elevated (51; 37.8%), moderate (38; 28.1%) or high/very high (29; 21.5%) risk of DM. OGTT and HbA1c together diagnosed 18 (13.3%) new cases of DM and 77 (57.0%) patients with pre-DM. Only 40 patients (21.6% of the total initial population) had a normal glucose metabolism. FINDRISC score in patients with newly diagnosed DM was low in 1 (5.5%), slightly elevated in 5 (27.8%), moderate in 5 (27.8%) and high/very high in 7 (38.9%) patients. FPG+HbA1c (guidelines strategy) identified 12/18 patients with DM (Sens 66.7%, NPV 95.1%, Kappa 0,78,  $p<0,0001$ ) and 83/95 patients with glucose anomalies (pre-DM + DM) (Sens 87.4%, NPV 76.9%). Performing OGTT in the 29 patients with an elevated FINDRISC score would allow identifying 15/18 patients with DM (Sens 83.3%, NPV 97.5%, Kappa 0.85,  $p<0.0001$ ) and 86/95 patients with glucose anomalies (Sens 90.5%, NPV 81.6%). Although this strategy improved the screening accuracy, one in each six patients with DM would still remain undiagnosed, as compared to measuring HbA1c and performing an OGTT in all patients.

**Conclusions.** The screening strategy proposed by the guidelines (FPG+HbA1c) identified only 66.7% of new DM patients. Using the FINDRISC score to select candidates to additional OGTT improves the accuracy of this strategy. However, 1/6 patients with DM is still left undiagnosed. Considering the prognostic impact of DM in CAD patients, identification of new diabetes cases is essential and this can only be achieved with HbA1c and OGTT in all patients.

### 3 Introdução

---

Atualmente existem na Europa 52 milhões de pessoas com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM) o que significa que 1/13 indivíduos têm DM. Prevê-se que em 2035 este número aumente para 69 milhões. Com uma prevalência de 7,9%, esta doença crónica associa-se a um elevado número de complicações médicas, tendo sido responsável por 537.000 mortes em 2014 [1].

Estima-se que cerca de 30% da população com DM não se encontra diagnosticada e que 25% dos casos já têm retinopatia ou microalbuminúria estabelecida quando são diagnosticados, sugerindo um período médio de 7 anos de intervalo entre o início da DM e o seu diagnóstico [2] [3]. Estes dados são explicados pelo facto da DM não provocar sintomas específicos durante muitos anos. Consequentemente, a deteção precoce da DM é essencial, pelo potencial de identificar precocemente alterações microvasculares, como retinopatia [4] e microalbuminúria, ou o risco aumentado de doença macrovascular [5-8].

#### 3.1 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES MELLITUS

---

A DM é definida como o nível de hiperglicemia para o qual existe aumento do risco de doença microvascular (como retinopatia, nefropatia ou neuropatia). A DM está associada a morbilidade devida às complicações microvasculares, a aumento do risco de complicações macrovasculares (como doença arterial isquémica, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica), a diminuição da qualidade de vida e diminuição da esperança média de vida. No entanto, convém ter presente que a definição de DM tem em contra sobretudo o risco de desenvolvimento de doença microvascular.

Antes de ser atingido o nível de hiperglicemia que permite realizar o diagnóstico de DM, existem outros distúrbios do metabolismo da glicemia, denominados de pré-DM (que refletem a história natural de progressão de normoglicemia para DM): a Alteração da Glicemia em Jejum (AGJ) e a Diminuição da Tolerância oral à Glicose (DTG) – que correspondem a uma elevação do valor da Glicemia (em jejum ou em resposta à

realização de PTOG, respetivamente) acima do valor estabelecido como normal mas inferior ao determinado para DM<sup>[9]</sup>.

É possível realizar o diagnóstico das alterações do metabolismo da glicose através da Glicemia Plasmática em Jejum [GPJ], da Prova de Tolerância Oral à Glicose [PTOG] e da Hemoglobina Glicosilada (HbA1c), tendo esta última ganho relevância nos últimos anos<sup>[2]</sup>. Pelas suas diferentes características (apresentadas de seguida) cada um destes exames vai diagnosticar diferentes indivíduos<sup>[10]</sup>.

### **3.1.1 Glicemia Plasmática em Jejum**

A **GPJ** é um teste amplamente aceite como critério de diagnóstico para a Diabetes<sup>[11]</sup>. Este teste tem como vantagens ser facilmente realizável e pouco dispendioso, encontrando-se disponível em quase todos os laboratórios no mundo. Porém apresenta algumas limitações: ao serem analisados 685 medições de GPJ em doentes sem Diabetes diagnosticada do *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) revelou-se que apenas 70,4% dos indivíduos com  $GPJ \geq 126 \text{ mg/dL}$  no primeiro teste tinham  $GPJ \geq 126 \text{ mg/dL}$  quando o exame foi repetido 2 semanas depois<sup>[12]</sup>. São vários os fatores que contribuem para esta variabilidade e falta de reprodutibilidade como a variação biológica – no mesmo individuo, por exemplo com uma GPJ de 126 mg/dL, os resultados no exame podem variar desde 112 – 140 mg/dL – ou a variação pré-analítica – são vários os fatores que podem levar a alterações como medicação, jejum prolongado, stress ou exercício<sup>[11]</sup>.

### **3.1.2 Prova de Tolerância Oral à Glicose**

A **PTOG** avalia a eficiência do organismo em metabolizar a glicose. Geralmente antes de aumentar o valor de GPJ, existe um aumento da concentração de glicose pós-prandial. Assim, este é um indicador mais sensível do risco de desenvolver DM e um marcador prematuro de alterações da homeostase da glicose<sup>[11]</sup>, além de ser um melhor preditor de mortalidade CV e morbilidade comparativamente à GPJ<sup>[13, 14]</sup>.

Porém, este exame requer uma maior preparação por parte dos indivíduos: necessidade de ingerir no mínimo 150 g/dia de Hidratos de Carbono durante os 3 dias anteriores ao exame e um jejum de 8 a 14 horas e o início do teste entre as 7:00 e as



9:00 [11]. Por ser difícil garantir o cumprimento dos vários requisitos, este teste apresenta igualmente uma grande variabilidade intra-individual [11, 12, 15].

### 3.1.3 Hemoglobina glicosilada

A HbA1c é formada pela ligação não enzimática da glucose ao terminal-N da Valina da cadeia  $\beta$  da hemoglobina [11]. Como a semivida dos eritrócitos é de cerca de 120 dias, a HbA1c reflete a média da concentração da glucose nas 8-12 semanas precedentes à data de realização do exame [16, 17]. Um dos fatores mais importantes da HbA1c é o facto do valor da mesma predizer o risco de complicações microvasculares. Através de um bom controlo glicémico, reduzimos a HbA1c bem como a taxa de complicações microvasculares, o que torna este teste num excelente método de seguimento dos doentes diabéticos. No entanto este exame também apresenta algumas desvantagens: primeiro trata-se de um teste mais caro e que não se encontra disponível em todo o mundo. Além disso, está demonstrado que varia com a raça/etnia [18, 19] bem como com algumas patologias, como hemoglobinopatias e anemia [11, 20]. Além disso o *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) indicou que o valor de HbA1c de 6,5% irá identificar menos 1/3 dos casos de diabetes não diagnosticada, comparativamente com a GPJ, e vários estudos têm demonstrado que comparando com a HbA1c (ou até mesmo com a GPJ), a PTOG consegue diagnosticar mais indivíduos com Diabetes [21]. Também um estudo realizado em doentes espanhóis com risco elevado de desenvolver diabetes revelou que 8,6% dos indivíduos tinham Diabetes não diagnosticada enquanto apenas 1,4% tinham HbA1c > 6,5%. [9, 22]. Do mesmo modo, continua a existir muita controvérsia na utilização da HbA1c para detetar DM em indivíduos com Doença Arterial Coronária [23, 24].

Estas diferenças entre métodos têm levado a controvérsia sobre quais utilizar para o diagnóstico [21-25]. Este facto reforça a importância de *Guidelines* para o diagnóstico e tratamento da DM como as Recomendações da American Diabetes Association (ADA) [21] e da World Health Organization (WHO) [26].

### 3.2 A DIABETES MELLITUS E A DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA

---

Os distúrbios do metabolismo da glicemia são muito prevalentes em doentes com doença arterial coronária – no estudo *Euro Heart Survey on Diabetes* [27] 31% dos doentes com DAC tinham diabetes conhecida. Por protocolo, todos os restantes doentes foram avaliados com uma PTOG. Entre os doentes com síndromes coronárias agudas, 22% tinham diabetes estabelecida, mas não diagnosticada e 36% tinham outras anomalias do metabolismo da glicemia (AGJ ou DTG). Relativamente aos doentes com DAC estável, os resultados foram 14% e 37% respetivamente. Estes resultados confirmam que os distúrbios do metabolismo da glicemia passam frequentemente despercebidos nos doentes com doença cardiovascular: de facto, estima-se que 33% dos casos de diabetes e 40% dos casos de pré-diabetes fiquem por diagnosticar em doentes com doença cardiovascular admitidos para angiografia coronária diagnóstica [28].

Este é um aspeto particularmente relevante, uma vez que as alterações no metabolismo da glicose se associam a um pior prognóstico nestes doentes, quando comparados com doentes normoglicémicos [29, 30]. Na verdade, os doentes coronários com diabetes estabelecida mas não diagnosticada parecem ter um prognóstico quase tão desfavorável como os doentes com diabetes diagnosticada, como demonstrou o *Euro Heart Survey on Diabetes*; neste estudo multicêntrico internacional, a taxa de mortalidade a 1 ano de doentes diagnosticados com diabetes “de novo” foi de 5,5%, comparativamente com 7,7% dos doentes com um diagnóstico prévio de diabetes e 2,2% de doentes com metabolismo da glicose normal [31].

### 3.3 GUIDELINES DE AVALIAÇÃO DA DM EM DOENTES COM DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA

---

Desde que se compreendeu a forte relação que existe entre a doença cardiovascular e a diabetes, que a *European Society of Cardiology* (ESC) e a *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) têm unido esforços de modo a desenvolver os melhores métodos de diagnóstico e tratamento da diabetes, pré-diabetes e doença cardiovascular. Nesse âmbito surgiu em 2007 a primeira edição das recomendações para a diabetes, pré-diabetes e doença cardiovascular da ESC com a colaboração da EASD.

Nestas *Guidelines*, foi pela primeira vez assumida a necessidade de rastrear todos os doentes com doença arterial coronária, no sentido de excluir distúrbios do metabolismo da glicemia (incluindo diabetes, mas também alteração da glicemia em jejum e diminuição da tolerância oral à glicose)<sup>[32]</sup>. Neste documento, era preconizada a avaliação da glicemia em jejum, complementada por uma PTOG em todos os doentes coronários sem diabetes prévia. Este método permite avaliar a glicemia em jejum e a resposta à carga de glicose, (permitindo estudar a resistência à insulina, um reconhecido factor de risco nos doentes cardiovasculares) [11, 13, 14, 32].

Mais recentemente, em 2013, estas *Guidelines* foram revistas, com o objetivo de incluir a evidência mais recente <sup>[9]</sup>. Em particular, destaca-se a inclusão da HbA1c como critério diagnóstico de diabetes, recomendação que acompanha as *Guidelines* internacionais de diagnóstico de diabetes publicadas pela Organização Mundial de Saúde e pela American Diabetes Association <sup>[21, 25]</sup>. A PTOG, de acordo com estas recomendações, passou a ser apenas preconizada nos doentes em que persistem dúvidas sobre o diagnóstico, depois de avaliada a glicemia em jejum e a HbA1c. Esta alteração foi igualmente seguida pela ESC. Em concreto, na 2ª edição (2013) das *Guidelines*, os autores dividem os doentes em três cenários diferentes: (i) a população em geral; (ii) indivíduos com alterações declaradas (i.e. obesos, hipertensos ou com antecedentes familiares de DM); e (iii) doentes com patologia cardiovascular. Na população em geral e nos indivíduos com alterações declaradas, as *Guidelines* defendem que a melhor estratégia de rastreio é começar com um score de risco de DM e investigar os indivíduos com um valor elevado usando uma combinação da HbA1c e da GPJ ou usando a PTOG em caso de dúvida <sup>[9]</sup>. Para este efeito, é recomendada a utilização do score de Risco FINDRISC, que inclui idade, perímetro abdominal, IMC, hábitos de exercício físico, hábitos alimentares, história de HTA, distúrbios da glicemia previamente conhecidos e história familiar de DM. Esta ferramenta demonstrou ser um método simples, não invasivo e pouco dispendioso para determinar o risco de desenvolver DM a 10 anos (incluindo DM assintomática e pré-DM) com 85% de precisão <sup>[33, 34]</sup>.

Nos doentes com doença cardiovascular estabelecida, pelo contrário, não se recomenda a utilização de scores de risco, mas antes a avaliação imediata da GPJ e da HbA1c, remetendo a PTOG para os casos inconclusivos (reconhecendo que nos indivíduos destes grupos, a DM pode muitas vezes ser detetada apenas por uma PTOG elevada) <sup>[9, 30, 35, 36]</sup>.

Estas recentes alterações à primeira edição das Recomendações da ESC em associação com a EASD trazem algumas questões: realizar PTOG em casos “inconclusivos”, é pouco concreto e seria benéfico existir uma indicação mais rigorosa para a sua utilização. Além disso, esta estratégia difere da previamente defendida nas *Guidelines* e poderá deixar por diagnosticar alguns casos de DM, identificáveis pela PTOG.

### 3.4 OBJETIVOS DO ESTUDO

---

- Avaliar o valor do **score FINDRISC** na seleção dos doentes com doença arterial coronária candidatos a PTOG.
- Avaliar a **capacidade diagnóstica** da estratégia proposta pelas *Guidelines* Europeias na identificação de novos casos de DM, numa população de doentes com DAC estabelecida.

## 4 POPULAÇÃO E MÉTODOS

---

### 4.1 POPULAÇÃO

---

Doentes consecutivos submetidos a angioplastia coronária e seguidos na Consulta de Cardiologia de um único operador entre Janeiro de 2013 e Julho de 2014.

### 4.2 MÉTODOS

---

#### → **DADOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS**

Foram registados as principais características epidemiológicas (idade, sexo), físicas (índice de massa corporal e perímetro abdominal), clínicas (incluindo os fatores de risco cardiovasculares: hipertensão arterial, dislipidémia e tabagismo) e relacionadas com a doença coronária (número de vasos com doença, antecedentes de enfarte ou de revascularização).

#### → **SCORE DE RISCO DE FINDRISC**

Foi avaliado o risco de desenvolver diabetes de acordo com o score FINDRISC, que inclui as seguintes variáveis: idade, perímetro abdominal, IMC, hábitos de exercício físico, hábitos alimentares, história de HTA, distúrbios da glicemia previamente conhecidos e história familiar de DM. O questionário FINDRISC é composto por 8 perguntas, sendo o risco total calculado somando o valor dos parâmetros individuais e o resultado varia entre 0 e 24. O risco individual é expresso em probabilidade de vir a desenvolver DM nos próximos 10 anos (ver *Anexo I*) :

- Baixo Risco: Score inferior a 7 (estima-se que 1 em 100 irá desenvolver a doença);
- Ligeiramente elevado: Score entre 7 – 11 (estima-se que 1 em 25 irá desenvolver a doença);
- Moderado: Score entre 12 – 14 (estima-se que 1 em 6 irá desenvolver a doença);
- Alto: Score 15 – 20 (estima-se que 1 em 3 irá desenvolver a doença)

- Muito alto – Superior a 20 (estima-se que 1 em 2 irá desenvolver a doença)

#### ➔ AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Na primeira consulta após a angioplastia coronária (aproximadamente 2 meses depois da alta hospitalar), foram requisitadas análises a todos os doentes sem diabetes conhecida. Estas análises foram realizadas entre o 4º e 5º mês após a alta hospitalar, e incluíram a GPJ, a PTOG e a HbA1c.

A PTOG foi efetuada de acordo com as recomendações da OMS – realizando-se a medição da glicemia em dois momentos: primeiro, mede-se a glicemia plasmática com o doente em jejum de 8 – 14 horas. De seguida o doente deve ingerir 75g de glicose e passados 120 minutos mede-se novamente a glicemia plasmática do doente.

A HbA1c foi avaliada através de cromatografia líquida de alta resolução.

#### ➔ **Diagnóstico dos distúrbios do metabolismo da glicemia**

Os distúrbios da glicemia foram diagnosticados de acordo com as recomendações da ADA <sup>[20]</sup>:

- **Critérios para o diagnóstico de DM:** HbA1c  $\geq 6,5\%$  - ou - Glicemia em jejum  $> 126$  mg/dL - ou - Glicemia pós-prandial de 120 min  $> 200$  mg/dL.
- **Critérios para diagnóstico de AGJ:** HbA1c  $\geq 5,7$  e  $\leq 6,4$  - e - Glicemia em jejum  $\geq 100$  mg/dL e  $\leq 126$  mg/dL - e - Glicemia pós-prandial de 120 min  $< 140$  mg/dL
- **Critérios para diagnóstico de DTG:** HbA1c  $\geq 5,7$  e  $\leq 6,4$  - e - Glicemia em jejum  $< 126$  mg/dL - e - Glicemia pós-prandial de 120 min  $\geq 140$  mg/dL e  $\leq 200$  mg/dL
- **Metabolismo normal da glicose:** HbA1c  $< 5,7\%$  - e - Glicemia em jejum  $< 100$  mg/dL - e - Glicemia pós-prandial de 120 min  $< 140$  mg/dL.

		Glicemia Jejum (mg/dL)	Glicemia 120m (mg/dL)	HbA1c (%)
<b>Normal</b>		< 100	< 140	<5,7
<b>Pré-Diabetes</b>	<b>AGJ</b>	100 – 126	< 140	5,7 – 6,4
	<b>DTG</b>	< 126	140 – 200	
<b>Diabetes</b>		> 126	> 200	≥6,5

*Tabela 1*

### 4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas como média e desvio padrão. As variáveis contínuas com distribuição não normal foram expressas como mediana e intervalo inter-quartil. A normalidade foi avaliada através dos testes de Kolmogorov-Smirnov e da avaliação visual dos gráficos Q-Q. As variáveis discretas foram expressas como percentagens.

As comparações entre as variáveis dos diferentes grupos avaliados (classificação dos distúrbios da glicemia e grupos de risco pelo score FINDRISK) foram efetuadas por teste de Qui<sup>2</sup>, para as variáveis categóricas o teste t-Student ou one-way ANOVA, para as variáveis contínuas com distribuição normal ou teste Kruskal-Wallis para as variáveis contínuas com distribuição não normal.

A concordância entre as várias técnicas para avaliação dos distúrbios da glicemia foi avaliada através do cálculo do valor de Kappa.

Para todas as comparações, um valor de  $p < 0.05$  foi considerado como estatisticamente significativo. A análise estatística foi efectuada utilizando o programa IBM®SPSS® Statistics version 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).



## 5 RESULTADOS

De uma população inicial de 185 doentes com DAC estabelecida, 50 (27,0%) foram excluídos do estudo por apresentarem diagnóstico prévio de DM.

### 5.1 RESULTADOS EM FUNÇÃO DA PRESENÇA DE DISTÚRBIOS DE GLICEMIA

Dos 135 doentes incluídos no estudo, de acordo com a avaliação em conjunto da PTOG e HbA1c, foram diagnosticados 77 (57%) com pré-DM e 18 (13%) com DM. Apenas 40 dos doentes (30%) não apresentavam distúrbios da glicemia. As características da população em função da presença de distúrbios da glicemia são apresentadas na Tabela 2.

	Glic normal (n=40)	Pré-DM (n=77)	DM (n=18)	Valor <i>p</i>
Idade (média±DP)	61,3 ± 13,0	63,0 ± 13,4	61,4 ± 12,1	0,755 *
Sexo masculino n(%)	30 (75,0)	55 (71,4)	14 (77,8)	0,826 **
<b>Fact. de Risco Cardiovascular</b>				
Índice de Massa Corporal	26,5 ± 3,8	27,8 ± 4,2	29,3 ± 2,8	0,041 *
Perímetro abdominal	98,6 ± 12,1	98,4 ± 11,0	104,2 ± 13,8	0,076 *
Hipertensão arterial n(%)	28 (70,0)	48 (62,3)	15 (83,3)	0,212 **
Dislipidemia n(%)	21 (52,5)	34 (44,2)	12 (66,7)	0,208 **
Tabagismo n(%)	22 (55,0)	27 (35,1)	5 (27,8)	0,059 **
<b>História Prévia</b>				
EAM prévio n(%)	7 (17,5)	8 (10,4)	6 (33,3)	0,050 **
ICP prévia n(%)	6 (15,0)	10 (13,0)	6 (33,3)	0,106 **
<b>Doença coronária</b>				
Fracção de Ejecção < 40%	2 (5,0)	10 (13,2)	1 (5,6)	0,301 **
Doença multivaso n(%)	21 (52,5)	49 (63,6)	12 (66,7)	0,433 **
<b>Perfil Lipídico (mg/dL)</b>				
Colesterol Total (média±DP)	153 ± 34	164 ± 45	162 ± 42	0,406 *
Colesterol HDL (média±DP)	49 ± 11	45 ± 11	43 ± 9	0,148 *
Trigliceridos (média±DP)	96 ± 36	136 ± 75	133 ± 51	0,004 *

\* Oneway ANOVA; \*\* Qui2

Tabela 2

Não se observaram diferenças significativas entre as 3 populações em termos de idade média e género. No entanto, os doentes com novo diagnóstico de diabetes tinham um IMC superior, quando comparados com os doentes com pré-DM ou com os doentes com metabolismo da glicemia normal. Adicionalmente, observou-se uma tendência para valores mais elevados de perímetro abdominal nos doentes com novo diagnóstico de

DM. As populações não diferiram significativamente em termos de gravidade da doença coronária, embora a incidência de enfarte prévio tenha sido superior nos doentes com DM de novo. Do ponto de vista analítico, estes doentes apresentaram ainda valores mais elevados de triglicéridos, em comparação com os restantes grupos.

## 5.2 RESULTADOS EM FUNÇÃO DO SCORE DE RISCO DE FINDRISC

Pela aplicação do Score de risco de FINDRISC aos 135 doentes incluídos no estudo, foi possível identificar 17 doentes (13%) com baixo risco de desenvolver DM, 51 (38%) doentes com risco ligeiramente elevado, 38 (28%) com risco moderado e finalmente 29 (21%) com risco alto/muito alto.

As características da população em função do score de risco de FINDRISC encontram-se descritas na Tabela 3.

	Baixo (n=17)	Lig. Elevado (n=51)	Moderado (n=38)	Alto (n=29)	Valor <i>p</i>
➡ Idade (média±DP)	59,8 ± 14,2	61,3 ± 13,0	62,2 ± 13,2	65,8 ± 12,2	0,390 *
Sexo masculino n(%)	16 (94.1)	37 (72,5)	28 (73.7)	18 (62.1)	0,130 **
<b>Fact. de Risco Cardiovascular</b>					
➡ Índice de Massa Corporal	23,8 ± 1,8	26,7 ± 3,7	28,3 ± 4,1	30,5 ± 3,5	<0,001 *
➡ Perímetro Abdominal	86,2 ± 7,6	96,9 ± 12,4	102,2 ± 10,0	104,4 ± 9,3	<0,001 *
➡ Hipertensão arterial n(%)	4 (23,5)	29 (56,9)	31 (81,6)	27 (93,1)	<0,001 **
Dislipidemia n(%)	6 (35,3)	21 (41,2)	22 (57,9)	22 (62,1)	0,128 **
Tabagismo n(%)	7 (41,2)	21 (41,2)	19 (50,0)	7 (24,1)	0,198 **
<b>História Prévia</b>					
EAM prévio n(%)	1 (5,9)	6 (11,8)	8 (21,1)	6 (20,7)	0,358 **
ICP prévia n(%)	1 (5,9)	8 (15,7)	6 (15,8)	7 (24,1)	0,444 **
<b>Doença coronária</b>					
Fracção de Ejecção < 40%	1 (5,9)	3 (6,0)	7 (18,4)	2 (6,9)	0,202 **
Doença multivaso n(%)	9 (52,9)	29 (56,9)	23 (60,5)	21 (72,4)	0,491 **
<b>Perfil Lipídico (mg/dL)</b>					
Colesterol Total (média±DP)	155 ± 45	163 ± 38	170 ± 51	146 ± 28	0,124 *
Colesterol HDL (média±DP)	49 ± 10	46 ± 11	45 ± 11	44 ± 12	0,500 *
Triglicéridos (média±DP)	93 ± 35	132 ± 77	137 ± 65	111 ± 47	0,063 *

\* Oneway ANOVA; \*\* Qui2

Integra o score de risco

Tabela 3

O IMC, Perímetro Abdominal, a HTA e a Idade são variáveis que integram o score de risco de FINDRISC. Tal facto explica que os três primeiros tenham diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, sendo o grupo com risco alto/muito alto, como seria de esperar, o grupo com maior IMC, perímetro abdominal e com maior prevalência de HTA. Relativamente à idade, também se nota que os doentes com maior

risco de desenvolver DM são mais idosos, porém esta diferença não foi estatisticamente significativa.

### 5.3 RESULTADOS DAS DIFERENTES ESTRATÉGIAS DIAGNÓSTICAS

#### 5.3.1 Diagnóstico de DM

Os resultados das diferentes estratégias de diagnóstico da DM nos doentes com DAC estabelecida podem ser observados na Tabela 4.

Novos casos de DM (casos identificados por técnica)		Sens	VPN	Kappa	Valor de p	
Nº de casos identificados ↓	12	HbA1c + GPJ	66,7	95,1%	0,85	<0,0001
	15	FINDRISC elevado + PTOG	83,3	97,5%	0,85	<0,0001
	18	PTOG + HbA1c				

Tabela 4

Pela realização da PTOG em conjunto com a HbA1c foi possível identificar 18 (13%) novos casos de DM. Pela estratégia proposta pelas *Guidelines* (HbA1c + GPJ) foi possível serem identificados 12 casos – 66,7% dos casos diagnosticados pela PTOG+HbA1c. A aplicação do score de risco de FINDRISC com o intuito de selecionar os doentes para PTOG (incluindo os doentes do grupo de alto/muito alto risco de desenvolver DM), permitiu diagnosticar 15 casos – 83,3% dos diagnosticados pela PTOG+HbA1c.

#### 5.3.2 Diagnóstico de distúrbios da Glicemia

O número de casos de distúrbios da Glicemia identificados pelas diferentes estratégias diagnósticas podem ser observados na Tabela 5.

Distúrbios da Glicemia (casos identificados por técnica)			Sens	VPN
Nº de casos identificados ↓	83	HbA1c + GPJ	87.4%	76.9%
	86	FINDRISC elevado + PTOG	90.5%	81.6%
	95	PTOG + HbA1c		

Tabela 5

A PTOG em conjunto com a HbA1c identificou 95 (70%) casos. A proposta pelas *Guidelines* (HbA1c + GPJ) permitiu identificar 83 casos – 87,4% dos casos diagnosticados pela PTOG+ HbA1c. A aplicação do score de risco de FINDRISC com o intuito de selecionar os doentes para PTOG (incluindo os doentes do grupo de alto/muito alto risco de desenvolver DM) permitiu identificar 86 casos – 90,5% dos diagnosticados pela PTOG+HbA1c.

## 6 DISCUSSÃO

---

Neste trabalho confirmámos a elevada prevalência de distúrbios da glicemia na população com DAC: apenas 40 doentes não apresentavam qualquer distúrbio, representando 30% da população em estudo (apenas 22% da população inicial de 185 doentes). Além disso, a prevalência de DM na população inicial é de 37%, um valor muito superior ao encontrado na população em geral (7,9%).

Estes resultados também corroboram a existência de uma elevada percentagem de DM não diagnosticada na população com DAC. Se realizarmos PTOG em conjunto com HbA1c são diagnosticados 18 novos casos de DM (13%). Estes valores estão de acordo com os resultados do Euro Heart Survey, no qual aproximadamente 10% dos doentes com DAC (sem diagnóstico prévio de DM) preenchem os critérios para DM da ADA.<sup>[35]</sup>

Os resultados também demonstraram que a capacidade diagnóstica proposta pelas *Guidelines* Europeias para o diagnóstico dos distúrbios da glicemia é insuficiente. Ao ser seguida a estratégia proposta pelas *Guidelines* para o diagnóstico de DM, apenas 12 casos são diagnosticados, deixando por diagnosticar 33%. Relativamente aos distúrbios da glicemia (DM + pré-DM) foram diagnosticados 95 casos pela PTOG + HbA1c (70% da população em estudo). Seguindo as *Guidelines*, seriam então identificados 83 casos, deixando 13% dos casos por diagnosticar.

O objetivo do presente estudo é avaliar o valor do score FINDRISC na seleção dos doentes com doença arterial coronária candidatos a PTOG. Apesar da selecção de doentes através do score de FINDRISC ter demonstrado um aumento na sensibilidade diagnóstica dos distúrbios da glicemia, esta não foi, de acordo com os nossos resultados, suficiente para identificar todos os doentes com diabetes. Esta estratégia continua a não ser tão sensível como a realização da PTOG em conjunto com a HbA1c em todos os doentes. Ao ser realizada PTOG aos doentes com Score de risco de FINDRISC alto/muito alto, são diagnosticados 15 casos de DM. Mesmo assim ficam por diagnosticar 17% dos casos que seriam diagnosticados por pela realização de PTOG + HbA1c. Isto significa que mesmo com a utilização do score de FINDRISC, 1 em cada 6 doentes com DM fica por diagnosticar.

Relativamente aos distúrbios da glicemia, se for realizada a PTOG nos doentes que se encontram no grupo de alto/muito alto risco do score FINDRISC, a sensibilidade é mais uma vez superior à das *Guidelines*: são diagnosticados 86 casos. Porém, 10% dos doentes ficam por diagnosticar.

Ao ser reconhecido que diferentes estratégias diagnósticas permitem diagnosticar diferentes subgrupos de indivíduos, não pode ser negligenciada a percentagem de casos que não são diagnosticados quando se realiza apenas a HbA1c. Esta limitação ganha particular importância nos doentes com DAC em que a DM e a pré-DM têm um enorme impacto no prognóstico.<sup>[29, 30]</sup>

Existe uma relação íntima entre a doença macrovascular e a DM, estando esta associada a um risco duas a quatro vezes maior de eventos cardiovasculares<sup>[37]</sup>. Apesar disso, os critérios de diagnóstico da DM têm como base o risco de desenvolver doença microvascular. Assim, a doença macrovascular e as suas consequências não foram devidamente tidas em conta nos valores definidores de DM. Adicionalmente, recentes ensaios (ACCORD, ADVANCE)<sup>[38, 39]</sup> falharam em demonstrar redução dos eventos macrovasculares com a diminuição intensiva dos valores de glicemia.

Para analisar e estudar estes resultados, é necessário ter em conta que a doença microvascular se encontra associada à diminuição da função das células  $\beta$  pancreáticas. Contudo, a doença macrovascular (como a DAC) encontra-se mais associada à diminuição da sensibilidade à insulina<sup>[40]</sup>.

Os objetivos para diminuição da glicemia plasmática nos ensaios ACCORD e ADVANCE tinham como base os valores de HbA1c, que representa principalmente a função das células  $\beta$  pancreáticas. A avaliação da sensibilidade à insulina, é melhor determinada pela realização da PTOG, uma vez que o estado pós-prandial requer uma rápida e alta secreção de insulina e os doentes com resistência à insulina perdem essa capacidade. Deste modo, na DAC, observa-se primariamente um aumento das concentrações da glicemia no período pós-prandial<sup>[41]</sup>.

Ao ser avaliada a HbA1c, são esquecidos importantes aspetos do metabolismo da glicose, como as oscilações que ocorrem no período pós prandial nos doentes com resistência à insulina. Mais do que os valores elevados mas estáveis da glicemia, a oscilação da glicemia tem demonstrado ativar a via da Proteína Cinase C<sup>[42]</sup> e induzir marcadores inflamatórios<sup>[43, 44]</sup>. Em concordância com estes factos tem vindo a ser

demonstrado que valores oscilantes da glicemia são um fator mais importante na deterioração da função endotelial que níveis elevados e estáveis da glicemia. Por sua vez a função endotelial é um fator chave no desenvolvimento de complicações da DM e encontra-se fortemente associada a futuros eventos cardiovasculares <sup>[45]</sup>. Assim se podem explicar as discrepâncias encontradas neste estudo entre avaliar os doentes com DAC apenas com HbA1c + GPJ versus realizar também uma PTOG. Deste modo, em doentes com predomínio de doença macrovascular, a avaliação tradicional dos valores de glicemia subestima os doentes com DM. Este facto fundamenta que a PTOG deveria ser realizada em todos os doentes com doença macrovascular.

Mesmo perante esta evidência, existe alguma relutância entre os clínicos em utilizar a PTOG para diagnóstico de DM, com o argumento de que este teste tem uma má reprodutibilidade sendo também mais incómodo (os doentes têm de disponibilizar duas horas para o exame, visto a glicemia ter de ser medida 120 minutos após a carga de glicose). A HbA1c apesar de ser um teste mais caro, não tão disponível como a PTOG e ter também algumas limitações (como variar com algumas patologias e com a raça) é considerado um teste mais cómodo do que a PTOG <sup>[46]</sup> permitindo avaliar a exposição crónica à glicose.

No entanto, como descrito na literatura e demonstrado neste trabalho, os doentes com DAC têm um risco elevado de DM silenciosa <sup>[30]</sup> e uma prevalência maior de distúrbios da glicemia, alterações que são particularmente importantes nesta população, uma vez que se associam a um aumento da morbilidade cardiovascular <sup>[47]</sup>. Consequentemente, a identificação precoce da DM e dos estadios de pré-DM é particularmente importante nestes doentes, de modo a prevenir ou atrasar a evolução para DM, através de intervenções farmacológicas ou no estilo de vida. <sup>[48, 49]</sup>.

Usando a estratégia defendida pelas *Guidelines*, 33% dos casos de DM não seriam diagnosticados, não sendo a doença identificada <sup>[29, 30]</sup>. Os nossos dados sugerem, portanto, que esta estratégia (GPJ e a HbA1c em todos os doentes com DAC e PTOG apenas nos casos “inconclusivos”) pode não ser a ideal, sendo uma questão que merece investigação adicional.



## 6.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

---

A pequena dimensão da população é uma limitação; apesar dos resultados terem sido estatisticamente significativos, uma maior amostra daria mais segurança aos resultados.

Outra limitação é o facto dos testes de diagnóstico para DM não terem sido repetidos: de acordo com as *Guidelines* este diagnóstico não deve ser baseado em apenas uma medição da glicemia ou da HbA1c.

## 7 CONCLUSÕES

---

A estratégia proposta nas novas *Guidelines* identifica apenas 66,7% dos novos casos de DM, deixando por diagnosticar uma importante percentagem de doentes.

Utilizar o Score de Risco de FINDRISC como forma de seleccionar os doentes candidatos a rastreio com PTOG, melhora a capacidade diagnóstica quando comparada com a simples utilização da GPJ em conjunto com a HbA1c. Porém deixa por diagnosticar 17% destes doentes, o que significa que mesmo com a utilização deste Score, 1 em cada 6 doentes não é diagnosticado.

Tendo em atenção o impacto prognóstico da DM na DAC, a identificação de todos os casos é fundamental, pelo que deveria continuar a recomendar-se a realização sistemática de PTOG em todos os doentes com DAC e sem DM previamente conhecida.

## 8 PERSPETIVAS FUTURAS

---

Seria interessante realizar um estudo de Follow-up dos doentes que foram diagnosticados de novo com distúrbios da glicemia, para avaliar as intervenções precoces de controlo destes distúrbios e os seus resultados e benefícios. Seria também interessante realizar um estudo follow-up dos doentes diagnosticados com pré-DM para perceber qual dos exames de diagnóstico permitiria uma deteção mais precoce da DM nos doentes com DAC e eventualmente se o diagnóstico mais precoce leva a menos eventos cardiovasculares nestes doentes.

### **NOTA:**

Este trabalho foi apresentado no XXXVI Congresso Português de Cardiologia (anexo 2) e no Congresso Europeu de Cardiologia de 2015 (anexo 3); o respectivo resumo foi publicado na Revista Portuguesa de Cardiologia e no *European Heart Journal*, de acordo com as referências abaixo:

**Estratégia diagnóstica da diabetes na doença arterial coronária: as novas Guidelines Europeias são um retrocesso?** Andreia Ribeiro, Sérgio Bravo Baptista, Mariana Faustino, Paulo Alves, Pedro Farto e Abreu, Victor Gil, Carlos Morais. *Poster. XXXVI Congresso Português de Cardiologia, Salgados, Albufeira 18 a 21 de Abril 2015*. Resumo publicado na *Rev Port Cardiol*. 2015;34(Espec Congr):199

**Diabetes screening in patients with coronary artery disease: are the new guidelines a step backwards?** S.B. Baptista, A. Ribeiro, M. Faustino, P. Alves, P. Farto E Abreu, V. Gil, C. Morais.. *Poster Session. ESC Congress 2015, London, United Kingdom, 29 August – 2 September 2015*. Resumo publicado no *European Heart Journal* ( 2015 ) 36 ( Abstract Supplement ), 124

## 9 BIBLIOGRAFIA

---

1. 2011., I.D.F., *Global Burden: Prevalence and Projections, 2011 and 2030*. Available from <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impairedglucose-tolerance>
2. Saudek, C.D., et al., *A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(7): p. 2447-53.
3. Harris, M.I., *Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues*. Diabetes Care, 1993. **16**(4): p. 642-52.
4. *The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program*. Diabet Med, 2007. **24**(2): p. 137-44.
5. Barrett-Connor, E. and A. Ferrara, *Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study*. Diabetes Care, 1998. **21**(8): p. 1236-9.
6. Haffner, S.M., et al., *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction*. N Engl J Med, 1998. **339**(4): p. 229-34.
7. Adler, A.I., et al., *Hyperglycemia and hyperinsulinemia at diagnosis of diabetes and their association with subsequent cardiovascular disease in the United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS 47)*. Am Heart J, 1999. **138**(5 Pt 1): p. S353-9.
8. Barr, E.L., et al., *Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab)*. Circulation, 2007. **116**(2): p. 151-7.
9. Ryden, L., et al., *ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. Eur Heart J, 2013. **34**(39): p. 3035-87.
10. Sattar, N. and D. Preiss, *HbA1c in type 2 diabetes diagnostic criteria: addressing the right questions to move the field forwards*. Diabetologia, 2012. **55**(6): p. 1564-7.
11. Sacks, D.B., *A1C versus glucose testing: a comparison*. Diabetes Care, 2011. **34**(2): p. 518-23.
12. Selvin, E., et al., *Short-term variability in measures of glycemia and implications for the classification of diabetes*. Arch Intern Med, 2007. **167**(14): p. 1545-51.
13. de Vegt, F., et al., *Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study*. Diabetologia, 1999. **42**(8): p. 926-31.
14. *Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*. Lancet, 1999. **354**(9179): p. 617-21.
15. Brohall, G., et al., *Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in 64-year-old Swedish women: experiences of using repeated oral glucose tolerance tests*. Diabetes Care, 2006. **29**(2): p. 363-7.
16. Nathan, D.M., et al., *Translating the A1C assay into estimated average glucose values*. Diabetes Care, 2008. **31**(8): p. 1473-8.
17. Goldstein, D.E., et al., *Tests of glycemia in diabetes*. Diabetes Care, 2004. **27**(7): p. 1761-73.
18. Ziemer, D.C., et al., *Glucose-independent, black-white differences in hemoglobin A1c levels: a cross-sectional analysis of 2 studies*. Ann Intern Med, 2010. **152**(12): p. 770-7.

19. Kumar, P.R., et al., *Utility of glycated hemoglobin in diagnosing type 2 diabetes mellitus: a community-based study*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(6): p. 2832-5.
20. *Classification and diagnosis of diabetes*. Diabetes Care, 2015. **38** Suppl: p. S8-s16.
21. 1):S8–S16, D.a.c.o.d.m.D.C.S.
22. Costa, B., et al., *Shifting from glucose diagnostic criteria to the new HbA(1c) criteria would have a profound impact on prevalence of diabetes among a high-risk Spanish population*. Diabet Med, 2011. **28**(10): p. 1234-7.
23. Pajunen, P., et al., *HbA(1c) in diagnosing and predicting Type 2 diabetes in impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study*. Diabet Med, 2011. **28**(1): p. 36-42.
24. Hare, M.J., J.E. Shaw, and P.Z. Zimmet, *Current controversies in the use of haemoglobin A1c*. J Intern Med, 2012. **271**(3): p. 227-36.
25. World Health Organization (WHO), A.r.o.a., U.o.g.h.H.c.i.t.d.i.d.m. [http://, and www.who.int/diabetes/publications/diagnosis\\_diabetes2011/en/index.html](http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2011/en/index.html).
26. diabetes, W.H.O.W.C.D.a.d.o., a.i.h. [http://www.who.int/diabetes/, and publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes\\_new.pdf](http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf).
27. Bartnik, M., et al., *The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart*. Eur Heart J, 2004. **25**(21): p. 1880-90.
28. Wang, J.S., et al., *Performance of HbA1c and fasting plasma glucose in screening for diabetes in patients undergoing coronary angiography*. Diabetes Care, 2013. **36**(5): p. 1138-40.
29. Bartnik, M., et al., *Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction*. Eur Heart J, 2004. **25**(22): p. 1990-7.
30. Doerr, R., et al., *Oral glucose tolerance test and HbA(1)c for diagnosis of diabetes in patients undergoing coronary angiography: [corrected] the Silent Diabetes Study*. Diabetologia, 2011. **54**(11): p. 2923-30.
31. Lenzen, M., et al., *Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart*. Eur Heart J, 2006. **27**(24): p. 2969-74.
32. Ryden, L., et al., *Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. Eur Heart J, 2007. **28**(1): p. 88-136.
33. Lindstrom, J. and J. Tuomilehto, *The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk*. Diabetes Care, 2003. **26**(3): p. 725-31.
34. Schwarz, P.E., et al., *Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice*. Horm Metab Res, 2009. **41**(2): p. 86-97.
35. Bartnik, M., et al., *Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart*. Heart, 2007. **93**(1): p. 72-7.
36. de Mulder, M., et al., *Comparison of diagnostic criteria to detect undiagnosed diabetes in hyperglycaemic patients with acute coronary syndrome*. Heart, 2012. **98**(1): p. 37-41.
37. Sourij, H., et al., *Post-challenge hyperglycaemia is strongly associated with future macrovascular events and total mortality in angiographed coronary patients*. Eur Heart J, 2010. **31**(13): p. 1583-90.
38. Group, T.A.t.C.C.R.i.D.S., *Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes*. New England Journal of Medicine, 2008. **358**(24): p. 2545-2559.
39. Group, T.A.C., *Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*. New England Journal of Medicine, 2008. **358**(24): p. 2560-2572.

40. Mulvey, C.K., et al., *Differential associations of oral glucose tolerance test-derived measures of insulin sensitivity and pancreatic beta-cell function with coronary artery calcification and microalbuminuria in type 2 diabetes*. *Diabetes Care*, 2014. **37**(1): p. 124-33.
41. Schutt, M., T. Schmidt, and B. Schwaab, *Cardio-metabolic characterisation of patients with coronary heart disease: specific consideration of the 1-h postprandial plasma glucose*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2012. **120**(7): p. 435-8.
42. Quagliaro, L., et al., *Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation*. *Diabetes*, 2003. **52**(11): p. 2795-804.
43. Azuma, K., et al., *Repetitive fluctuations in blood glucose enhance monocyte adhesion to the endothelium of rat thoracic aorta*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006. **26**(10): p. 2275-80.
44. Quagliaro, L., et al., *Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin expression in human umbilical vein endothelial cells in culture: the distinct role of protein kinase C and mitochondrial superoxide production*. *Atherosclerosis*, 2005. **183**(2): p. 259-67.
45. Esper, R.J., et al., *Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal*. *Cardiovasc Diabetol*, 2006. **5**: p. 4.
46. Gillett, M.J., *International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes: Diabetes Care 2009; 32(7): 1327-1334*. *Clin Biochem Rev*, 2009. **30**(4): p. 197-200.
47. Sinnaeve, P.R., et al., *Association of elevated fasting glucose with increased short-term and 6-month mortality in ST-segment elevation and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events*. *Arch Intern Med*, 2009. **169**(4): p. 402-9.
48. Tuomilehto, J., et al., *Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance*. *N Engl J Med*, 2001. **344**(18): p. 1343-50.
49. Knowler, W.C., et al., *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. *N Engl J Med*, 2002. **346**(6): p. 393-403.

## 10 ANEXOS

### 10.1 ANEXO 1

**Figura 3** *FINish Diabetes Risk Score (FINDRISC)* para a avaliação do risco a 10 anos da diabetes tipo 2 em adultos. (Disponível em: [www.diabetes.fi/english](http://www.diabetes.fi/english)).

#### Formulário de avaliação de risco da diabetes tipo 2

**Faça um círculo na alternativa correta e some os seus pontos.**

**1. Idade**

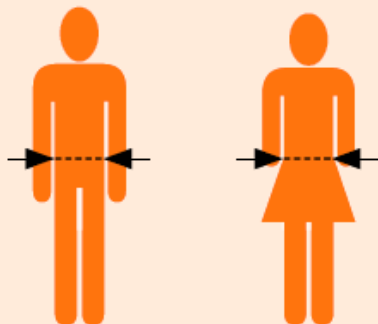
- 0p. Até 45 anos
- 2p. 45-54 anos
- 3p. 55-64 anos
- 4p. Mais de 64 anos

**2. Índice da massa corporal**

- 0p. Inferior a 25 kg/m<sup>2</sup>
- 1p. 25-30 kg/m<sup>2</sup>
- 3p. Superior a 30 kg/m<sup>2</sup>

**3. Perímetro da cintura  
medida abaixo das costelas  
(geralmente ao nível do umbigo)**

- |     | HOMENS         | MULHERES       |
|-----|----------------|----------------|
| 0p. | Menos de 94 cm | Menos de 80 cm |
| 3p. | 94-102 cm      | 80-88 cm       |
| 4p. | Mais de 102 cm | Mais de 88 cm  |



**4. Costuma praticar actividade física  
pelo menos 30 min diários no trabalho  
e/ou durante o tempo de lazer  
(incluindo a actividade diária normal)?**

- 0p. Sim
- 2p. Não

**5. Quantas vezes come vegetais,  
fruta ou frutos vermelhos?**

- 0p. Todos os dias
- 1p. Não todos os dias

**6. Já tomou regularmente  
medicamentos anti-hipertensores?**

- 0p. Não
- 2p. Sim

**7. Alguma vez lhe foi detectada a  
presença de níveis elevados de glicose  
no sangue (i.e. num exame médico,  
durante uma doença, durante a  
gravidez)?**

- 0p. Não
- 5p. Sim

**8. A algum dos seus familiares directos  
ou outros parentes foi diagnosticada  
diabetes (tipo 1 ou tipo 2)?**

- 0p. Não
- 3p. Sim: avós, tia, tio, ou primo direito (mas não os próprios pais, irmão, irmã ou filho)
- 5 p. Sim: pais, irmão, irmã, ou filho

**Score total de risco**

- |                                       |                                                                                                                              |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Inferior a 7 | <b>O risco de desenvolver diabetes tipo 2 no período de 10 anos é Baixo:</b> estima-se que 1 em 100 irá desenvolver a doença |
| 7-11                                  | <b>Ligeiramente elevado:</b> estima-se que 1 em 25 irá desenvolver a doença                                                  |
| 12-14                                 | <b>Moderado:</b> estima-se que 1 em 6 irá desenvolver a doença                                                               |
| 15-20                                 | <b>Alto:</b> estima-se que 1 em 3 irá desenvolver a doença                                                                   |
| Superior a 20                         | <b>Muito alto:</b> estima-se que 1 em 2 irá desenvolver a doença                                                             |

Teste concebido pelo Professor Jaakko Tuomilehto. Departamento de Saúde Pública, Universidade de Helsínquia e pela Dra. Jaana Lindström, MFS, National Public Health Institute.



**Introdução:** A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) tem vindo a ser reconhecida como um potencial factor de risco cardiovascular. A aplicação de uma pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) é uma terapêutica reconhecidamente eficaz, com redução da morbi-mortalidade associada a esta doença. O efeito deste tratamento na redução de eventos cardiovasculares não é contudo consensual.

**Objectivos:** Avaliar o impacto do início do tratamento com CPAP após uma síndrome coronária aguda (SCA) na taxa de eventos cardiovasculares maior (MACE), em doentes (D) com o diagnóstico de SAOS realizado durante o internamento.

**Métodos:** Estudo prospectivo de 78 D admitidos numa Unidade de Cuidados Intensivos Cardíacos por SCA, que realizaram estudo do sono. Foram divididos em dois grupos consoante o resultado do estudo (SAOSp - positivo para SAOS, SAOSn - negativo). Os doentes com o diagnóstico de SAOS iniciaram tratamento com CPAP. Realizado seguimento durante 2 anos referente a MACE.

**Resultados:** A incidência de SAOS foi de 44%. Excluídos 4 D não aderentes ao tratamento. Os D do grupo SAOSp eram mais velhos ( $60 \pm 8$  versus  $56 \pm 10$ ,  $p = 0,043$ ), mais frequentemente com antecedentes de hipertensão arterial ( $77\%$  versus  $52\%$ ,  $p = 0,034$ ) e doença coronária ( $27\%$  versus  $9\%$ ,  $p = 0,044$ ). Não houve diferenças quanto ao tipo de SCA (enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST:  $57\%$  versus  $68\%$ ,  $p = 0,312$ ), contudo o grupo SAOSn apresentou troponina I máxima mais elevada ( $41 \pm 81$  versus  $108 \pm 175$  ng/mL,  $p = 0,031$ ). Os valores de hemoglobina, cistatina C e NTpro-BNP foram semelhantes. No ecocardiograma, apenas a espessura do septo interventricular era superior no grupo SAOSp ( $12 \pm 3$  versus  $10 \pm 2$  mm,  $p = 0,024$ ); sem diferenças na fracção de ejeção do ventrículo esquerdo ( $45 \pm 12\%$  versus  $50 \pm 14\%$ ,  $p = 0,383$ ). Na coronariografia, o número de vasos com lesão significativa era semelhante ( $1,9 \pm 0,9$  versus  $1,6 \pm 0,8$ ,  $p = 0,271$ ). Relativamente à estratégia terapêutica, a realização de angioplastia coronária percutânea foi mais frequente no grupo SAOSn ( $73\%$  versus  $91\%$ ,  $p = 0,044$ ). Sem diferenças na restante terapêutica médica durante o internamento ou à data de alta. No seguimento ( $26 \pm 8$  meses), não houve diferenças na incidência de qualquer MACE (mortalidade  $10\%$  versus  $5\%$ ,  $p = 0,359$ ; SCA  $3\%$  versus  $2\%$ ,  $p = 0,795$ ; insuficiência cardíaca  $3\%$  versus  $2\%$ ,  $p = 0,795$  ou acidente vascular cerebral  $0\%$  em ambos os grupos).

**Conclusões:** Este trabalho reforça a provável associação entre a SAOS e um risco cardiovascular aumentado, traduzido pela maior prevalência de hipertensão arterial e de doença coronária prévia nestes D. A terapêutica com CPAP poderá ter um impacto positivo na história natural da doença ao aproximar o prognóstico destes D ao da restante população com doença coronária.

#### C 317. ESTRATÉGIA DIAGNÓSTICA DA DIABETES NA DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA: AS NOVAS GUIDELINES EUROPEIAS SÃO UM RETROCESSO?

Andreia Ribeiro<sup>1</sup>, Sérgio Bravo Baptista<sup>2</sup>, Mariana Faustino<sup>1</sup>, Paulo Alves<sup>2</sup>, Pedro Farto e Abreu<sup>1</sup>, Victor M. Gil<sup>1</sup>, Carlos Morais<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina de Lisboa. <sup>2</sup>Hospital Fernando Fonseca, EPE.

**Introdução:** As novas recomendações europeias de diabetes mellitus (DM) e doença cardiovascular, sugerem que o rastreio de DM na população com doença arterial coronária (DAC) deve ser efectuado apenas com a glicemia em jejum (GPJ) e a HbA1c, remetendo a prova de tolerância oral à glicose (PTOG) para os doentes com um risco elevado de DM, calculado pelo score FINDRISC. Esta estratégia difere da previamente defendida nas *Guidelines* e poderá deixar por diagnosticar alguns casos de DM, identificáveis pela PTOG.

**Objectivos:** Avaliar a capacidade diagnóstica da estratégia proposta pelas *Guidelines* Europeias na identificação de novos casos de DM, numa população de doentes com DAC estabelecida.

**Métodos:** O risco de diabetes foi avaliado de acordo com o score FINDRISC (que inclui a idade, perímetro abdominal, IMC, hábitos de exercício físico, hábitos alimentares, história de HTA, distúrbios da glicemia previamente conhecidos e história familiar de DM). A GPJ, HbA1c e PTOG (75 g, 2h) foram avaliadas, sendo usada a classificação da ADA para pré-DM (GPJ 100-125 mg/dl e/ou glicemia 2h 140-199 mg/dl e/ou HbA1c 5,7-6,4%) e DM (GPJ  $\geq 126$  mg/dl e/ou glicemia 2-h  $\geq 200$  mg/dl e/ou HbA1c  $\geq 6,5\%$ ).

**Resultados:** De uma população inicial de 185 dts, 50 (27,0%) tinham história prévia de diabetes. Os restantes 135 dts (idade média  $62,3 \pm 13,1$  anos, 99 homens) constituem a população do estudo. O score FINDRISC mostrou

risco baixo, ligeiro, moderado ou grave/muito grave em respectivamente 17 (12,6%), 51 (37,8%), 38 (28,1%) e 29 (21,5%) dos dts. Usando a PTOG e a HbA1c, foram diagnosticados 18 (13,3%) novos casos de DM e 77 (57,0%) casos de pré-DM; apenas 40 dts (29,6%) tinha um metabolismo da glicemia normal (21,6%, se considerarmos a população inicial, com os diabéticos já previamente conhecidos). A GPJ+HbA1c identificou 12/18 dts com DM (Sens 66,7%, VPN 95,1%, Kappa 0,78,  $p < 0,0001$ ) e 83 do total (pré-DM + DM) de 95 dts com distúrbios da glucose (Sens 87,4%, VPN 76,9%). Realizar adicionalmente PTOG nos 29 dts com um score de risco FINDRISC elevado (estratégia recomendada nas *Guidelines*) permitiu diagnosticar 15/18 dts com DM (Sens 83,3%, VPN 97,5%, Kappa 0,85,  $p < 0,0001$ ) e 86/95 dos dts com distúrbios da glucose (Sens 90,5%, VPN 81,6%). Apesar da melhoria diagnóstica, 1 em cada 6 doentes com DM não seria diagnosticado por esta estratégia recomendada pelas *Guidelines*, quando comparada com a determinação sistemática da HbA1c e da PTOG.

**Conclusões:** A utilização do score de risco FINDRISC como forma de seleccionar os doentes candidatos a rastreio com PTOG melhora a capacidade diagnóstica, quando comparada com a simples avaliação da GPJ e da HbA1c. No entanto, 1 em cada 6 doentes com DM não é identificado com esta metodologia. Tendo em atenção o impacto prognóstico da DM na DAC, a identificação de todos os casos é fundamental, pelo que deveria continuar a recomendar-se a realização sistemática de PTOG em todos os doentes com DAC e sem DM previamente conhecida.

#### C 318. AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DO GRAU DE DEPENDÊNCIA DO DOENTE INTERNADO NA HIPOCOAGULAÇÃO POR FIBRILHAÇÃO AURICULAR

A. Ferreira Simões, Joana Rodrigues, Sara Úria, Luís Sargento, Glória Silva

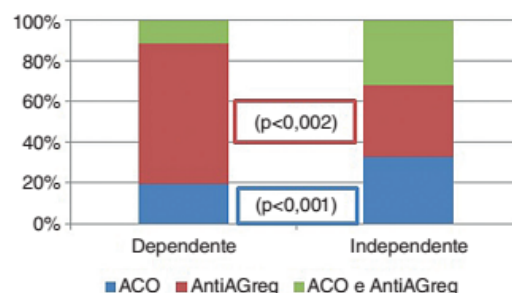
Centro Hospitalar de Lisboa Norte, EPE Hospital Pulido Valente.

**Introdução:** A hipocoagulação reduz o risco tromboembólico na fibrilhação auricular (FA). A decisão de não hipocoagulação associa-se a diversas comorbilidades, dependência nas actividades de vida diária (dAVD), fragilidade e risco hemorrágico, criando um perfil risco-benefício desfavorável.

**Objectivos:** Avaliar em doentes internados e com FA a relação entre o grau de dAVD, comorbilidades e a hipocoagulação no momento da alta.

**Métodos:** Estudo observacional retrospectivo, com consulta dos processos de doentes internados e com FA ( $N = 160$ ), num serviço de Medicina Interna, durante 12 meses. Definiu-se idoso com idade  $> 65$  anos e muito idoso com idade  $> 85$  anos. Definiu-se dependência como incapacidade de exercer as AVD sem a ajuda de outros ou auxiliares. Foram utilizadas escalas de risco tromboembólico - CHA2DS2-VASc - e hemorrágico - HAS-BLED.

**Resultados:** (1) Foram incluídos 160 doentes com FA (81,2% permanente, 18,8% paroxística). (2) Estes são maioritariamente mulheres (64%), com  $80 \pm 7,5$  anos, sendo 94% idosos, 33% muito idosos e 34% com dAVD. (3) Com o aumento da idade verificou-se aumento da dependência ( $p < 0,001$ ), sendo 61% dos muito idosos dependentes. (4) O subgrupo de doentes dependentes apresentou maior CHA2DS2-VASc ( $< 4$ : 62 versus 44%; 4-5: 24 versus 23%;  $> 5$ : 34 versus 14%;  $p = 0,011$ ) e HAS-BLED ( $< 2$ : 66 versus 48%; 2-3: 38 versus 21%;  $> 3$ : 14 versus 13%;  $p = 0,041$ ), menor taxa de hipocoagulação (32 versus 68%,  $p < 0,001$ ) e de associação de hipocoagulação e antiagregação plaquetária (22 versus 78%). Por outro lado, apresentou maior taxa de antiagregação plaquetária (60 versus 40%,  $p = 0,002$ ).





**Acknowledgement/Funding:** Boehringer Ingelheim, Bayer Healthcare, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Astellas Pharma, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Novartis Pharma, MSD

#### P768 | BEDSIDE

##### Diabetes screening in patients with coronary artery disease: are the new guidelines a step backwards?

S.B. Baptista, A. Ribeiro, M. Faustino, P. Alves, P. Farto E Abreu, V. Gil, C. Morais. Hospital Fernando Fonseca, Amadora, Portugal

**Background:** New European Guidelines on diabetes (DM) and cardiovascular diseases propose that DM screening in coronary artery disease (CAD) patients (pts) should be based on fasting glucose (FPG) and HbA1c. The 2h oral glucose tolerance test (OGTT), recommended for all pts in the previous guidelines, is now only recommended for "inconclusive" cases. We previously showed that this screening strategy fails to identify a significant number of diabetic pts. The purpose of this study was to evaluate the added value of the DM risk score FIND-RISC (also proposed in the guidelines) in selecting pts that would gain with the OGTT

**Methods:** FPG, HbA1c and OGTT (75g, 2-h) were prospectively evaluated in a consecutive group of pts with CAD. ADA criteria (both OGTT and HbA1c) were used to define DM and pre-DM. DM risk was evaluated according to the FIND-RISC score (including age, body mass index, waist circumference, exercise and diet habits, history of hypertension or blood glucose disorders and family history of DM)

**Results:** From an initial population of 185 pts, 50 (27.0%) had a previous history of DM and were excluded. The FINDRISC score classified the remaining 135 pts as having a low ( $n=17$ , 12.6%), slightly elevated (51; 37.8%), moderate (38; 28.1%) or high/very high (29; 21.5%) risk of DM. OGTT and HbA1c together diagnosed 18 (13.3%) new cases of DM and 77 (57.0%) pts with pre-DM. Only 40 pts (21.6% of the total initial population) had a normal glucose metabolism. FINDRISC score in pts with newly diagnosed DM was low in 1 (5.5%), slightly elevated in 5 (27.8%), moderate in 5 (27.8%) and high/very high in 7 (38.9%) pts. FPG+HbA1c (guidelines strategy) identified 12/18 pts with DM (Sens 66.7%, NPV 95.1%, Kappa 0.78,  $p<0.0001$ ) and 83/95 pts with glucose anomalies (pre-DM + DM) (Sens 87.4%, NPV 76.9%). Performing OGTT in the 29 pts with an elevated FINDRISC score would allow to identify 15/18 pts with DM (Sens 83.3%, NPV 97.5%, Kappa 0.85,  $p<0.0001$ ) and 86/95 pts with glucose anomalies (Sens 90.5%, NPV 81.6%). Although this strategy improved the screening accuracy, still one in each six pts with DM would remain undiagnosed, as compared to measuring HbA1c and performing an OGTT in all pts

**Conclusions:** The screening strategy proposed by the guidelines (FPG+HbA1c) identified only 66.7% of new DM pts. Using the FINDRISC score to select candidates to additional OGTT improves the accuracy of this strategy. However, 1/6 pts with DM is still left undiagnosed. Considering the prognostic impact of DM in CAD pts, identification of new diabetes cases is essential and this can only be achieved with HbA1c and OGTT in all pts

#### P769 | BEDSIDE

##### Acute hyperglycemia induces sympathetic overactivity and attenuates coronary microcirculation in patients with impaired glucose tolerance

K. Murakawa<sup>1</sup>, R. Yuyama<sup>2</sup>, H. Yokoe<sup>2</sup>, K. Matubara<sup>2</sup>, I. Shiojima<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Kansai Medical University, Hirakata, Japan; <sup>2</sup>Rakusai New Town Hospital, Kyoto, Japan

**Background:** Although diabetes is a strong risk factor for coronary artery disease, the underlying causes of diabetes-associated heart diseases are multifactorial. In addition to coronary atherosclerosis, several pathological mechanisms including sympathetic overactivity, microvascular abnormalities, and endothelial dysfunction have been proposed for abnormal ventricular function in patients with diabetes. However, the role of cardiac sympathetic nerve activity in the regulation of coronary blood flow has not been clearly defined.

**Purpose:** The aim of this study was to evaluate the relationship between coronary microcirculation and sympathetic nerve activity in the setting of acute hyperglycemia in patients with impaired glucose tolerance.

**Methods:** Ten patients with impaired glucose tolerance were enrolled in this study. All subjects were devoid of coronary artery disease as evidenced by coronary angiography and signs/symptoms of congestive heart failure. Glucose (0.3g/kg) was infused intravenously for 10 minutes. Muscle sympathetic nerve activity (MSNA) was recorded from the peroneal nerve during glucose infusion. Coronary microcirculation was assessed by measuring coronary flow velocity reserve (CFVR) using transthoracic Doppler echocardiography before and 20 minutes after glucose loading. Heart rate (HR) and blood pressure (BP) were monitored continuously throughout the procedure.

**Results:** The levels of plasma glucose and serum insulin significantly increased after glucose loading compared with those at baseline ( $109\pm13$  vs  $242\pm27$ mg/dl,  $7.1\pm3.0$  vs  $14.1\pm7.3$  mg/dl, respectively;  $p<0.01$ ). HR and BP did not change between before and after glucose loading. CFVR significantly decreased after glucose loading ( $3.10$  vs  $2.56$ ;  $p<0.05$ ). There was a good correlation between MSNA and DCFVR before and after glucose loading ( $r=-0.82$ ,  $p<0.05$ ).

**Conclusions:** Acute hyperglycemia induced by intravenous glucose loading suppresses CFVR and accelerates sympathetic nerve activity in patients with impaired glucose tolerance, and there was a positive correlation between the sym-

pathetic nerve activity and the extent of CVFR reduction. These results suggest that hyperglycemia have adverse effects on cardiac function by reducing coronary microcirculation via the upregulation of sympathetic nerve activity.

#### P770 | BEDSIDE

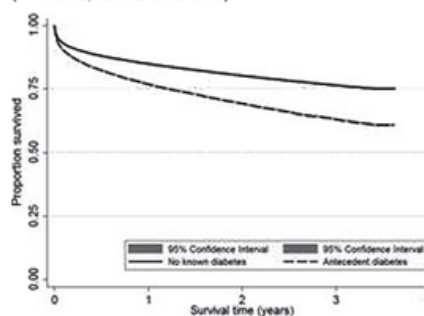
##### Diabetes, admission blood glucose and time to death for acute myocardial infarction: a national cohort study of 106,967 patients

M. Van Laar<sup>1</sup>, C.P. Gale<sup>1</sup>, T.B. Dondo<sup>1</sup>, O.A. Alabas<sup>1</sup>, I.B. Squire<sup>2</sup>. <sup>1</sup>University of Leeds, Division of Epidemiology and Biostatistics, LICAMM, Leeds, United Kingdom; <sup>2</sup>University of Leicester, NIHR Cardiovascular Biomedical Research Unit in Cardiovascular Disease and Glenfield Hospital, Leicester, United Kingdom

**Background:** Following acute myocardial infarction, co-existing diabetes mellitus (DM) and elevated admission blood glucose (BG) are each associated with adverse clinical outcomes. We investigated the relative impact of these measures of dysglycaemia on survival using a national registry.

**Methods:** Population-based cohort study of 106,967 patients (40% ST-elevated myocardial infarction (STEMI) and 60% non-STEMI) from the Myocardial Ischaemia National Audit Project (MINAP), 2008–2010. Multivariable associations of BG and DM with time to all-cause death were assessed using accelerated failure time survival models adjusting for clustering at the hospital level. Estimates of reduction in time to death (time ratios, TRs) were pooled over 10 imputed datasets (to adjust for missingness) for 30 day, 1 year and total follow up (3.5 years) periods.

**Results:** There were 21,332 (19.9%) patients with DM, 34.0% female, mean age 69.5 years (SD=13.8). BG (median, IQR) was higher (10.5, 7.7–14.7 mmol/L) for DM than for those without (6.8, 5.9–8.0 mmol/L). DM was significantly associated with shorter time to death at 1 year (TR 0.74, 95% CI 0.64–0.86) and total follow-up (TR 0.69, 0.62–0.78), but not at 30-days (TR 0.85, 95% CI 0.68–1.06). The association between admission BG and mortality was statistically significant but relatively small, with 2% reduced time to death per mmol/L increase at 30 day (TR 0.98, 95% CI 0.96–0.99), 1 year (TR 0.98, 95% CI 0.97–0.99) and total follow up (TR 0.90.98, 95% CI 0.98–0.99).



Unadjusted Kaplan-Meier survival curve

**Conclusion:** Both antecedent DM and admission BG are associated with shorter survival after AMI. Increased risk is evident within 30 days and is sustained beyond 3 years.

#### P771 | BEDSIDE

##### Homeostatic model assessment derived insulin sensitivity only predicts incident myocardial infarction at long-term follow-up

M. Pareek<sup>1</sup>, M.L. Nielsen<sup>1</sup>, M. Leosdottir<sup>2</sup>, P.M. Nilsson<sup>3</sup>, M.H. Olsen<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Odense University Hospital, Cardiovascular and Metabolic Preventive Clinic, Department of Endocrinology, CIMA, Odense, Denmark; <sup>2</sup>Skane University Hospital, Department of Cardiology, Malmö, Sweden; <sup>3</sup>Skane University Hospital, Department of Clinical Sciences, Lund University, Malmö, Sweden

**Background:** The homeostatic model assessment (HOMA) derived index of insulin sensitivity (HOMA-%S) seems to predict incident cardiovascular (CV) events and mortality in certain populations.

**Purpose:** To assess the ability of HOMA-%S to predict incident myocardial infarction (MI), independently of traditional CV risk factors, in a sample of otherwise healthy subjects.

**Methods:** As part of a population-based cohort study aiming to screen for CV risk factors, 6029 men and 1016 women without known diabetes mellitus (DM) or overt CV disease (CVD), recruited 1974–1992, had both fasting plasma glucose and fasting plasma insulin measured at baseline. Subsequently, HOMA-%S was derived using the computerized HOMA calculator, and the values were ranked into quintiles due to the non-normal distribution and presumably non-linear biological effect of insulin sensitivity. Predictive values of HOMA-%S and traditional risk factors were tested using Cox proportional hazards regression analyses, with follow-up time from inclusion until event (first MI) or censoring (death, emigration, or last follow-up date) as the underlying time scale. Hazard ratios (HR) were assessed at each 5-year interval up to 40 years.